

Dr. Olga V. Kalinina
Department for Computational Biology and
Applied Algorithmics
Max Planck Institute for Informatics Campus
E1 4
66123 Saarbrücken
Germany
E-mail: kalinina@mpi-inf.mpg.de
Tel. +49 681 9325 3004
Fax +49 681 9325 3099



ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Денисова Степана Владимировича
“Отбор и эпистаз в сайтах сплайсинга”, представленной на соискание
ученой степени кандидата биологических наук по специальности
03.01.09 — математическая биология, биоинформатика**

Диссертация С.В. Денисова посвящена актуальной в настоящее время теме изучения регуляции сплайсинга у высших эукариот, представляющей большой теоретический интерес в эволюционной и молекулярной биологии, а также имеющей большое практическое значение для понимания механизмов различных заболеваний.

Сплайсинг, процесс вырезания участков (интронов) из незрелой молекулы мРНК и последующей сшивки оставшихся фрагментов (экзонов), является неременным атрибутом процесса созревания мРНК у эукариотов. Альтернативный сплайсинг ведет к увеличению разнообразия белков в этих организмах. Сплайсинг происходит при наличии специфических олигонуклеотидных последовательностей на границе между экзоном и интроном (сайтов сплайсинга). Регуляция альтернативного сплайсинга осуществляется в частности за счёт присутствия дополнительных цис-регуляторных последовательностей как в интроне, так и в экзоне.

В диссертации С.В. Денисова представлен анализ давления отбора, действующего на сайты сплайсинга в линиях *Homo sapiens* и *Drosophila melanogaster*. Исследовано действие отбора как на уровне дивергенции между видами, так и на уровне популяционной изменчивости. Было показано, что на неконсенсусные позиции сайтов сплайсинга действует слабый положительный, а на консенсусные слабый отрицательный отбор.

Автором выдвинута и проверена гипотеза о независимости эволюции индивидуальных позиций в сайтах сплайсинга, и показаны существенные корреляции в эволюции некоторых позиций. Также показано, что отбор

против определенных динуклеотидов является причиной наблюдаемых корреляций, что связано с нежелательностью появления альтернативных сайтов сплайсинга в этой области. Показан эпистатический отбор на сайты сплайсинга.

Также в работе исследована консервативность цис-регуляторного элемента UGCUAG и выдвинута гипотеза о его функциональной значимости.

Замечаний по работе нет. Работа выполнена на высоком методическом уровне, результаты не вызывают сомнений, выводы работы обоснованы полученными результатами. По теме диссертации С.В. Денисовым опубликовано 3 статьи в журналах из списка ВАК, сделано 6 докладов на российских и международных конференциях. Квалификационная работа “Отбор и эпистаз в сайтах сплайсинга” удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным работам. Ее автор, Степан Владимирович Денисов, несомненно, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата биологических наук.

Старший научный сотрудник Института Информатики Общества Макса Планка,
кандидат физико-математических наук по специальности 03.01.03 —
молекулярная биология
Калинина Ольга Вячеславовна



26.03.2017
Campus E1.4
66123 Saarbrücken, Германия
тел.: +49 681 9325 3004
факс: +49 681 9325 3099
e-mail: kalinina@mpi-inf.mpg.de